

Przegląd piśmiennictwa

Maciej Krzysztof Kluk

I Klinika Kardiologii i Elektroterapii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach

Czy upośledzenie funkcji nerek wpływa na rokowanie u chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej po zabiegu wymiany przezcewnikowej? Wnioski z metaanalizy obejmującej ponad 32 000 pacjentów

Autorzy chińscy, Chi Chen i wsp., dokonali przeglądu systematycznego z metaanalizą 47 badań zawierających dane na temat wpływu funkcji nerek na rokowanie u chorych po zabiegu przezcewnikowej wymiany zastawki aortalnej (TAVI, *transcatheter aortic valve replacement*). Dotychczasowe doniesienia dotyczące tego zagadnienia są niejednoznaczne – mimo potwierdzenia zwiększonej śmiertelności średnioterminowej u chorych z upośledzeniem funkcji nerek po zabiegach TAVI zależności nie wykazywały istotności statystycznej w analizach wieloczynnikowych. W przypadku podstawowej metody leczenia zwężenia zastawki aortalnej (AS, *aortic stenosis*) – wymiany chirurgicznej (AVR, *aortic valve replacement*) – udowodniono niekorzystny wpływ upośledzonej funkcji nerek na rokowanie u chorych po zabiegu. Ponadto kwestią wymagającą wyjaśnienia jest zależność między zaawansowaniem przewlekłej choroby nerek (CKD, *chronic kidney disease*) a rokowaniem średnioterminowym u chorych po TAVI, co może mieć znaczenie w kwalifikacji chorych z operacyjną wadą zastawki aortalnej do rodzaju leczenia zabiegowego.

W bazie PubMed oraz bibliotece Cochrane wyszukiwano badania przeprowadzone w latach 2002–2014, w których oceniano wpływ upośledzenia funkcji nerek przed TAVI na śmiertelność w minimum 6-miesięcznej obserwacji pozabiegowej w porównaniu z chorych, u których funkcja nerek była prawidłowa. Śmiertelność średnioterminową zdefiniowano jako zgon w okresie od 6 miesięcy do 3 lat po zabiegu TAVI. Jako pierwszorzędowy punkt końcowy traktowano całkowitą śmiertelność średnioterminową, natomiast dodatkowo oceniano powikłania TAVI, takie jak ostra niewydolność nerek, udar mózgu, powikłania krwotoczne oraz poważne powikłania naczyniowe. Ostatecznie

wyselekcjonowano 47 artykułów, w których przeanalizowano łącznie dane 32 131 chorych z AS i dostępną oceną funkcji nerek. Liczebność grup w badaniach wahała się od 30 do 3933 chorych. Charakteryzując poszczególne badania porównywano rozkład płci i wieku (tylko w dwóch badaniach średni wiek populacji nie przekroczył 80 lat), średnią punktację w skalach oceny ryzyka operacyjnego (STS, *Logistic Euroscore*), choroby współistniejące (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, wywiad choroby wieńcowej, udaru mózgu i przemijającego niedokrwienia mózgu), metodę oceny funkcji nerek (stadium CKD, stężenie kreatyniny w surowicy, wskaźnik przesączenia kłębuszkowego), wyjściową funkcję nerek, udział chorych ze schyłkową niewydolnością nerek (kryterium wykluczenia w 7 badaniach, włączeni w 14 badaniach, w pozostałych przypadkach nie określono udziału tej populacji w badaniu), średnią wartość frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*), średnią powierzchnię lewego ujścia tętniczego (AVA, *aortic valve area*) i średni gradient przez zastawkę (PG, *pressure gradient*). Większość badań przeprowadzono w populacji ogólnej chorych po zabiegach TAVI, niektóre badania natomiast dotyczyły populacji szczególnych, takich jak chorzy bardzo zaawansowani wiekowo (> 80 i > 90 lat), chorzy obciążeni bardzo wysokim ryzykiem operacyjnym, chorzy z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Niezależnie od metody oceny zaawansowania choroby nerek wykazano istotnie statystycznie wyższą śmiertelność średnioterminową w grupie chorych z upośledzoną funkcją nerek w stosunku do osób z ich prawidłową funkcją (tab. 1). Porównanie chorych na CKD w zaawansowanych stadiach (stadia 3., 4. i 5. – łącznie 8 badań) wykazało, że chorych z zaawansowaną chorobą nerek cechowało istotnie wyższe ryzyko krwawień niezależnie od przyczyny, pozabiegowej ostrej niewydolności nerek oraz niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego. Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie poważnych powikłań naczyniowych. Chorych na CKD w 4. stadium charakteryzowała istotnie wyższa częstość pozabiegowej ostrej niewydolności nerek w stosunku

Tabela 1. Śmiertelność średnioterminowa po zabiegu przezcewnikowej wymiany zastawki aortalnej (TAVI, *transcatheter aortic valve replacement*) zależnie od zastosowanej definicji upośledzenia funkcji nerek (źródło [1])

Definicja choroby nerek	Liczba pacjentów	Wskaźnik śmiertelności (%)	Analiza jednoczynnikowa	Analiza wieloczynnikowa
Wg autora	9769	23,6	HR 1,69 95% CI: 1,50–1,90	HR 1,47 95% CI: 1,17–1,84
Wg eGFR	6980	24,5	HR 1,65 95% CI: 1,47–1,86	HR 1,46 95% CI: 1,24–1,71
Wg stężenia kreatyniny	9210	17,2	1,69 95% CI: 1,48–1,92	1,78 95% CI: 1,54–2,05

HR (hazard ratio) – współczynnik ryzyka; CI (confidence interval) – przedział ufności; eGFR (estimated glomerular filtration rate) – szacowana filtracja kłębuszkowa

do chorych na CKD w stadium 3., nie wykazano natomiast istotnych różnic w odniesieniu do krwawień i udaru mózgu. Istotnie wyższa śmiertelność średnioterminowa charakteryzowała zarówno osoby z zaawansowaną CKD w stosunku do stadium 1. i 2. łącznie (także po wykluczeniu chorych ze schyłkową niewydolnością nerek), jak i chorych na CKD w 4. stadium względem stadium 3. Porównywalne wyniki uzyskano, oceniając zaawansowanie uszkodzenia nerek poprzez ocene wyjściowego stężenia kreatyniny oraz wyjściowej wartości szacowanej filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*).

Do głównych ograniczeń pracy należy zaliczyć ocenę eGFR metodą MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) w większości badań, brak analizy wpływu częstych w grupie osób z CKD chorób współistniejących oraz fakt, że większość badań nie była pierwszorzędowo ukierunkowana na ocenę związku rokowania po TAVI z funkcją nerek [1].

Upośledzenie funkcji nerek występujące przed zabiegiem TAVI, niezależnie od definicji i klasyfikacji, jest związane z podwyższoną śmiertelnością pozabiegową w okresie 6 miesięcy do 3 lat. Chorzy na CKD w zaawansowanych stadiach charakteryzują się gorszym rokowaniem oraz wyższą częstością powikłań okołozabiegowych.

Czy płeć wpływa na remodeling lewej komory w zwężeniu zastawki aortalnej? Badanie z zastosowaniem obrazowania serca metodą rezonansu magnetycznego

Przerost mięśnia lewej komory (LVH, *left ventricular hypertrophy*) oraz zmiany o typie remodelingu w przebiegu AS są związane z podwyższoną śmiertelnością. W dotychczasowych badaniach dotyczących wpływu płci na nasilenie przebudowy lewej komory w odpowiedzi na przeciążenie ciśnieniowe w wadzie zastawki aortalnej wykorzystywano jednak wyłącznie echokardiografię przezklatkową (TTE, *transthoracic echocardiography*), która ma niższą wartość diagnostyczną w ocenie morfologiczno-czynnościowej mięśnia sercowego niż kardiologiczny rezonans magnetyczny

(CMR, *cardiac magnetic resonance*). Temat ten podjęli autorzy koreańscy, Lee J.-M. i wsp., w swojej prospektywnej pracy oryginalnej.

Badanie przeprowadzono w dwóch ośrodkach kardiologicznych w grupie 118 pacjentów w średnim wieku 67 ± 9 lat (w tym 53,4%, tj. 63/118 pacjentów, stanowili mężczyźni) z AS stopnia umiarkowanego i ciężkiego definiowanymi w TTE jako maksymalna prędkość fali przez zastawkę ponad 3,0 m/s (V_{max}), średni PG ponad 30 mm Hg, AVA większe lub równe 1,5 cm² dla zwężenia umiarkowanego oraz odpowiednio większa lub równa 4,0 m/s, większy lub równy 40 mm Hg oraz poniżej 1,0 cm² dla zwężenia ciężkiego, przy LVEF przekraczającej 40%. U chorych włączonych do badania wykonywano następnie badanie CMR oraz kontrolne badanie TTE w ciągu miesiąca od włączenia do badania. W celu wykluczenia innych przyczyn remodelingu lewej komory nie kwalifikowano do badania pacjentów po przebytym zawale serca, z istotną wadą innych zastawek, kardiomiopatiami, niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zaawansowaną CKD i rozsianą chorobą nowotworową. Dokładną metodologię badań echokardiograficznych i CMR opisano w pracy. W trakcie wykonywania badań kalkulowano trzy kluczowe wskaźniki do dalszej analizy statystycznej: impedancję zastawkowo-tętniczą (Z_{VA}) stanowiącą wskaźnik obciążenia hemodynamicznego lewej komory, wskaźnik masy lewej komory (LVMI, *left ventricular mass index*), obliczany jako masa mięśnia lewej komory w przeliczeniu na powierzchnię ciała (BSA *body surface area*), oraz wskaźnik remodelingu lewej komory (LVRI, *left ventricular remodeling index*), obliczany jako iloraz masy lewej komory i jej objętości końcowo-rozkurczowej.

Mężczyźni i kobiety nie różnili się istotnie pod względem średnich wartości takich parametrów, jak wiek, ciśnienie tętnicze i wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) ani leczenia hipotensyjnego, współwystępowania nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, hiperlipidemii, palenia tytoniu, migotania przedsionków i klasyfikację według *New York Heart Association* (NYHA), natomiast wykazano istotne różnice w zakresie BSA, wzrostu i wyjściowego stężenia kreatyniny

(wyższe wartości u mężczyzn; $p < 0,001$). Chorzy obu płci nie różnili się również parametrami oceny zaawansowania wady serca oraz morfologii i funkcji lewej komory, w tym: Z_{VA} , PG, AVA, V_{max} , LVEF niezależnie od metody oceny, z wyjątkiem masy lewej komory ($179,9 \pm 54,7$ v. $133,0 \pm 46,2$ g — odpowiednio — mężczyźni v. kobiety; $p < 0,001$). Ciężka postać AS występowała istotnie częściej u kobiet ($p = 0,044$). Istotnie wyższe wartości u mężczyzn wykazywały LVMI oraz LVRI (odpowiednio $102,6 \pm 29,1$ g/m² v. $86,1 \pm 29,2$ g/m²; $p = 0,018$), niezależnie od różnic w częstości AS stopnia ciężkiego. Wskaźnik remodelingu lewej komory istotnie korelował ze wskaźnikiem AVA (AVA w przeliczeniu na BSA), średnim PG i Z_{VA} u kobiet (odpowiednio: $p = 0,033$, $p < 0,001$, $p = 0,029$ dla LVRI), natomiast LVMI — ze wskaźnikiem AVA i Z_{VA} u kobiet (odpowiednio $p = 0,007$ i $p = 0,014$) oraz ze wskaźnikiem PG u mężczyzn ($p < 0,001$).

Do potencjalnych ograniczeń badania należą: brak oceny wpływu leczenia na wskaźniki przebudowy lewej komory w AS stopnia ciężkiego i umiarkowanego, współwystępowania wywiadu nadciśnienia tętniczego u ponad połowy pacjentów (mimo selekcji kontroli wartości ciśnienia tętniczego), niższy niż w innych badaniach udział chorych z otyłością definiowaną jako BMI większy lub równy 30 kg/m² przy udowodnionym dotychczas wpływie otyłości na remodeling lewej komory [2].

Wskaźniki przebudowy lewej komory, takie jak LVMI i LVRI, są związane ze wskaźnikami zaawansowania AS, zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet. Mężczyźni cechuje większa niż kobiety tendencja do rozwoju przerostu lewej komory oraz, w mniejszym stopniu, postępu remodelingu zależnego od przeciążenia ciśnieniowego wraz z postępującym zaawansowaniem wady serca. W przypadku umiarkowanej i ciężkiej postaci AS kobiety wykazują w stosunku do mężczyzn istotnie większą tendencję do rozwoju zmian o typie remodelingu lewej komory związanego ze stopniowym postępującym zaawansowaniem wady serca oraz wskaźników przeciążenia hemodynamicznego lewej komory.

Czy płeć wpływa na rokowanie i częstość incydentów sercowo-naczyniowych u chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej? Subanaliza badania SEAS

Dotychczas udowodniono w badaniach przekrojowych, że istnieją istotne różnice w zakresie stopnia upłynnienia, LVEF, remodelingu i częstości chorób współistniejących między kobietami i mężczyznami z AS. Nie są jednak dostępne w piśmiennictwie doniesienia na temat wpływu płci na progresję oraz rokowanie, w tym częstość incydentów sercowo-naczyniowych w AS.

Autorzy skandynawsko-niemiecko-brytyjskiego badania, Cramariuc i wsp., przeprowadzili prospektywną analizę wyselekcjonowanych chorych (1611 z łącznej grupy 1873

osób z łagodną i umiarkowaną pierwotnie bezobjawową postacią AS) z badania SEAS (*The Simvastatin Ezetimib in Aortic Stenosis*), u których nie stwierdzono wcześniej istotnych obciążeń sercowo-naczyniowych (choroba wieńcowa, miażdżycy tętnic obwodowych, naczyniowa choroba mózgu, cukrzyca, dyslipidemia), natomiast przed wystąpieniem zdarzenia w trakcie 4 lat obserwacji wykonywano badanie TTE z oceną geometrii lewej komory przy włączeniu oraz kontrolnie — co roku i/lub przed operacją kardiologiczną.

W celu oceny zaawansowania wady serca wykorzystywano parametry echokardiograficzne: V_{max} , średni PG, AVA, wskaźnik AVA, wskaźnik utraty energii (ELI, *energy loss index*). Ponadto oceniano wskaźniki geometrii lewej komory (masa mięśnia lewej komory, LVH, względna grubość ściany lewej komory jako ocena przerostu koncentrycznego), LVEF metodą Simpsona (dysfunkcja skurczowa lewej komory u mężczyzn $< 51\%$, u kobiet $< 55\%$) oraz śródścienna frakcja skracania (MWS, *midwall shortening*), upośledzona, gdy MWS wynosi poniżej 14% u mężczyzn i mniej niż 16% u kobiet. Nieprawidłową geometrię lewej komory definiowano jako obecność LVH lub względnej grubości ściany lewej komory większej lub równej 0,43.

Jako pierwszorzędowe punkty końcowe zaadaptowano parametry wykorzystane pierwotnie w badaniu SEAS: poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe złożone ze zdarzeń zależnych od AS (operacja mieszana AVR i CABG, hospitalizacja z powodu niewydolności serca na podłożu AS, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych) oraz zdarzeń niedokrwiennych (zawał serca niezakończony zgonem, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, niekrwotoczny udar mózgu oraz operacja mieszana AVR i CABG i zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych). Ponadto w tym badaniu śmiertelność ogólna również była punktem trzeciorzędowym.

Ostatecznie do badania włączono 979 mężczyzn i 632 kobiety, łącznie w średnim wieku 67 ± 10 lat. Kobiety były starsze od mężczyzn; częściej występowało u nich nadciśnienie tętnicze, przy większej częstości prawidłowej funkcji nerek. Ponadto kobiety rzadziej paliły papierosy i wykazywały tendencję do bardziej zaawansowanej AS zarówno przy włączeniu do badania, jak i podczas ostatniej wizyty. Łagodna i umiarkowana postać niedomykalności zastawki mitralnej występowała częściej u kobiet, zaś niedomykalność zastawki aortalnej na porównywalnym poziomie zaawansowania była częstsza u mężczyzn. Mężczyźni i kobiety nie różnili się istotnie pod względem wskaźnika rocznej progresji zaawansowania AS w całym okresie obserwacji (tab. 2), natomiast pogorszenie funkcji skurczowej lewej komory mierzonej odsetkiem LVEF było większe u mężczyzn niż u kobiet w okresie obserwacji (odpowiednio 2,6% v. 1,4%; $p < 0,01$) przy wyjściowo rzadkim występowaniu dysfunkcji lewej komory (kryteria wyłączenia z badania SEAS). Dysfunkcja skurczowa lewej komory mierzona obniżonym

Tabela 2. Różnice między kobietami i mężczyznami w zakresie zmiany parametrów progresji zwężenia zastawki aortalnej (AS, *aortic stenosis*) w trakcie 4-letniej obserwacji (źródło [3])

Parametr	Kobiety n = 632	Mężczyźni n = 979	p
V _{max} /rok	0,21 ± 0,26	0,19 ± 0,31	0,13
PG/rok	4 ± 5	4 ± 6	0,15
AVA/rok	0,04 ± 0,14	0,03 ± 0,32	0,77
Wskaźnik AVA/rok	0,02 ± 0,08	0,02 ± 0,16	0,63
ELI/rok	0,06 ± 0,13	0,05 ± 0,23	0,52

V_{max} — maksymalna prędkość fali przez zastawkę; PG (*pressure gradient*) — gradient przezzastawkowy; AVA (*aortic valve area*) — powierzchnia lewego ujścia tętniczego; ELI (*energy loss index*) — wskaźnik utraty energii

MWS często występowała od początku obserwacji — istotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet ($p < 0,001$ w całym okresie obserwacji).

Łączna roczna częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych zależnych od AS, niedokrwiennych i zgonów ogólnie wynosiła odpowiednio 8,1%, 3,4% i 2,8% u kobiet oraz 8,9%, 4,4% i 2,4% u mężczyzn. W analizie wieloczynnikowej płeć żeńska była w mniejszym stopniu związana z postępem dysfunkcji lewej komory w czasie zarówno mierzonej spadkiem LVEF, jak i MWS ($p < 0,05$ w obu przypadkach). W analizie wieloczynnikowej przy użyciu modelu Coxa niedokrwienne incydenty sercowo-naczyniowe u kobiet (3,4%) występowały o 40% rzadziej niż u mężczyzn (4,4%), w tym o połowę rzadziej występowały udar mózgu i konieczność CABG, natomiast relatywnie rzadko i bez istotnych różnic występował zawał serca (0,5% u kobiet v. 0,4% u mężczyzn; $p = \text{NS}$). Zgony z przyczyn ogólnych występowały o 31% rzadziej u kobiet niż u mężczyzn niezależnie od włączenia aktywnego leczenia, wieku, nadciśnienia tętniczego, AVA, LVEF i nieprawidłowej

geometrii lewej komory przy uwzględnieniu zmian w czasie tych parametrów. Płeć nie wpływała na częstość incydentów sercowo-naczyniowych zależnych od AS.

Do ograniczeń badania można zaliczyć: ściśle wyselekcjonowanie grupy chorych z AS, u których wykluczano współistniejące schorzenia sercowo-naczyniowe mimo znanego związku AS z rozwojem miażdżycy, wykluczenie cukrzycy poprzez brak choroby w wywiadzie bez pomiarów parametrów glikemicznych, co nakazuje ostrożność w ekstrapolacji wyników na inne populacje chorych z AS [3].

Płeć nie wpływa na progresję AS ani częstość incydentów sercowo-naczyniowych związanych z wadą serca. Kobiety charakteryzują się natomiast niższą śmiertelnością z przyczyn ogólnych oraz niższą częstością niedokrwiennych incydentów sercowo-naczyniowych w trakcie obserwacji progresji wady serca, także po uwzględnieniu wieku, nadciśnienia tętniczego, zmian w geometrii lewej komory i funkcji skurczowej lewej komory oraz ciężkości wady serca.

Konflikt interesów

Autor nie zgłasza konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Chen C., Zhao Z.-G., Liao Y.-B. i wsp. Impact of renal dysfunction on mid-term outcome after transcatheter aortic valve implantation: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0119817. doi:10.1371/journal.pone.0119817.
2. Lee J.M., Park S.-J., Lee S.-P. i wsp. Gender difference in ventricular response to aortic stenosis: insight from cardiovascular magnetic resonance. *PLoS One* 2015; 10: e0121684. doi:10.1371/journal.pone.0121684.
3. Cramariuc D., Rogge B.P., Lønnebakken M.T. i wsp. Sex differences in cardiovascular outcome during progression of aortic valve stenosis. *Heart* 2015; 101: 209–214.